

THESIS

MUNICH

1966

**Über die Oestrogenausscheidung
bei amenorrhöischen Frauen
vor und nach einer Gonadotropinbehandlung**

KARLHANS WENIG

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASSEY DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

ÜBER DIE OESTROGENAUSSCHIEDUNG BEI AMENORRHOISCHEN
FRAUEN VOR UND NACH EINER GONADOTROPINBEHANDLUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karlhans Wenig

aus

Regensburg

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Kaiser
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Bickenbach
Dekan: Prof. Dr. R. Zenker
Tag der mündlichen Prüfung: 21. 6. 1966

MEINEN ELTERN
IN GROSSER DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
A) ALLGEMEINER TEIL	2
Zentrale Steuerung, Chemie, Metabolismus und Bildungsstätten der Oestrogene	
B) METHODISCHER TEIL	5
C) SPEZIELLER TEIL	9
Kontrolle einer Gonadotropintherapie durch die Messung der Oestrogene im Harn	
a) Literatur	9
b) eigene Untersuchungen	14
D) DISKUSSION	37
ZUSAMMENFASSUNG	40
LITERATURVERZEICHNIS	41
LEBENS LAUF	48

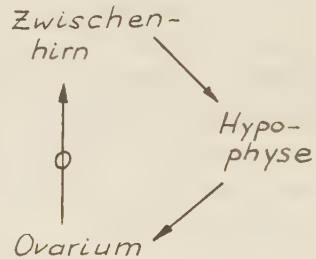
EINLEITUNG

Durch die genauere Kenntnis der Steuerung der Gonaden durch die Hypophysenhormone und durch die Bereitstellung von Präparaten mit Gonadotropinwirkung für die Praxis ist es in manchen Fällen möglich geworden, die Unterfunktion der Ovarien bei der Amenorrhoe zu beheben. Bei der Herstellung dieser Präparate ist man auf tierisches oder menschliches Material angewiesen, da die genaue chemische Struktur der Hormone noch unbekannt und ihre synthetische Herstellung nicht möglich ist. Anstelle von ICSH findet das gut LH-wirksame Choriongonadotropin Verwendung, dagegen bereitet die Herstellung von FSH-enthaltendem Gonadotropin Schwierigkeiten. Menschliche Hypophysenpräparate sind zwar sehr wirksam, jedoch nicht auf dem Markt erhältlich, tierische verlieren bei wiederholter Anwendung an Wirksamkeit. Nun versuchte man, aus Harn von Frauen nach der Menopause, der große Mengen von gonadotropen Hormonen enthält, FHS-aktive Präparate herzustellen. Ein solches Präparat der Firma Organon, Org 3434, wird in der vorliegenden Arbeit auf seine Wirksamkeit untersucht werden. Neben anderen klinischen Zeichen gibt vor allem die Oestrogenausscheidung als Kriterium einer Ovarstimulierung gute Anhaltspunkte.

A) ALLGEMEINER TEIL

1. ZENTRALE STEUERUNG DER OVARIALFUNKTION

Schon 1932 forderten HOHLWEG und JUNKMANN (28) auf Grund eigener Experimente eine Abhängigkeit des Hypophysenhinterlappens von einem höheren Zentrum im Zwischenhirn, das sie als "Sexualzentrum" bezeichneten und das einerseits durch steigende Mengen von peripheren Hormonen im Körper gedämpft wird. Damit wurde erstmals ein Regelkreis aufgedeckt, der im Prinzip auch für die Tätigkeit der Nebennierenrinde und der Schilddrüse Bedeutung hat, wobei die Rolle des Zwischenhirns in dem Regelkreis der letztgenannten Hormone abweichend beurteilt wird. Das Zwischenhirn stimuliert die Hypophyse und diese wiederum fördert durch Sekretion gonadotroper Hormone die Produktion der Keimdrüsenhormone. Deren Konzentration im Blut wird im Zwischenhirn kontrolliert und je nach Höhe des Hormonspiegels die gonadotrope Hypophysenfunktion gefördert oder gebremst.

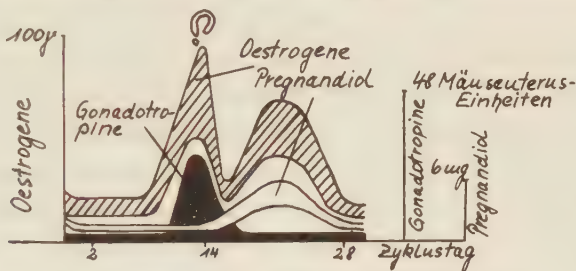


Besondere Beweiskraft hierfür haben die Untersuchungen von WESTMAN und JAKOBSON (53), die mit Hypophysenstieldurchtrennungen und zwischenhirnnahen Implantationen von Hypophysengewebe bei hypophysektomierten Tieren den funktionellen Zusammenhang dieser Organe überzeugend nachweisen konnten.

Da das Zwischenhirn zahlreiche Verbindungen zu anderen cerebralen Zentren besitzt, sind auch die Einwirkungen psychischer und physischer Faktoren auf die Keimdrüsentätigkeit verständlich.

Die stimulierende Funktion der Hypophysenhormone auf das Ovarium gliedert sich in zwei Wirkungen: Unter dem Einfluß von FSH kommt es zur Reifung eines Follikels, der bei genügender ICSH-Aktivität in steigendem Maße Oestrogene bildet. Nach der Ovulation, wenn aus der Granulosazellschicht des Follikels das Corpus luteum geworden ist, wird in diesem, ebenfalls unter ICSH-Einfluß, das Progesteron gebildet.

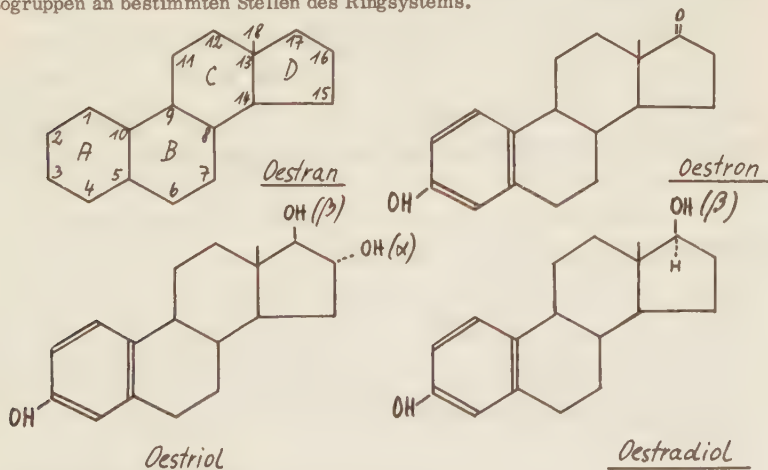
Das Maximum der Oestrogenausscheidung liegt nach BROWN (11), KAISER (34) u. a. am letzten Tag des Temperaturtiefs, wobei ein Durchschnittswert von 52, 2 μ g/ die angegeben wird; das Maximum der Oestriolausscheidung hinkt meist um einen Tag nach.



Schema der Hormonausscheidung im Zyklus nach HAMMERSTEIN (25).

2. CHEMIE UND METABOLISMUS DER OESTROGENE

Die Oestrogene leiten sich ab vom Oestran als Grundkohlenwasserstoff, dessen erster Ring (A) ungesättigt ist; sie unterscheiden sich nur durch Alkohol- und Ke- togruppen an bestimmten Stellen des Ringsystems.



Oestrone = 3-Hydroxy-oestra-1, 3, 5(10)-trien, 17-on.

Oestriol = Oestra-1, 3, 5(10)-trien-3, 16 α , 17 β -triol.

Oestradiol = Oestra-1, 3, 5(10)-trien-3, 17 β -diol.

— = über der Papierebene; --- = unter der Papierebene.

Aus der großen Zahl an endogenen Oestrogenen werden in der Klinik bei Diagnostik nur die drei klassischen Oestrogene bestimmt.

Der Abbau der Oestrogene geschieht größtenteils in der Leber, wie HEUGSHEM und VERLY (27) anhand der Einwirkung von Lebergewebe auf radioaktives Oestron nachweisen konnten. Man nimmt an, daß etwa 10 bis 20 % der im Körper gebildeten Hormone nach Konjugation mit Glukuronsäure oder Schwefelsäure, was ebenfalls in der Leber geschieht, im Harn ausgeschieden werden (10). Dabei kann nach DICZFALUSY (18) Oestriol als das quantitativ wichtigste Stoffwechsel- und Ausscheidungsprodukt von Oestron und Oestradiol angesehen werden. Die Biogenese der Oestrogene ist noch nicht geklärt; während man früher einen Zusammenhang mit der Biogenese der Androgene annahm, sieht man heute die Bildung aus Acetat direkt oder über Cholesterin als quantitativ wichtigste physiologische Möglichkeit an (43). Dabei darf Oestradiol als das Ausgangsprodukt der anderen Oestrogene betrachtet werden.

Die gegenseitige Umwandlung der drei klassischen Oestrogene im Organismus läßt sich in folgendem Schema zusammenfassen:



dabei kommt dem Übergang von Oestron in Oestradiol und dessen Umkehrung, der in fast allen tierischen und menschlichen Geweben möglich ist, besondere Bedeutung zu.

3. BILDUNGSSTÄTTEN DER OESTROGENE

Als Bildungsstätte der Oestrogene sind zu nennen vor allem der Follikel mit den Granulosa- und Thekazellen und das Corpus luteum (1,54), sowie die Plazenta (17). Außerdem weiß man, daß auch in den Testes und in der Nebennierenrinde Oestrogene gebildet werden (23). Dabei scheint die Plazenta allein die Fähigkeit zu haben, Oestriol direkt zu bilden (20).

Im Tierversuch wird die Verschiedenheit der Aktivität deutlich: Als wirksamste Substanz ist 17- β -Oestradiol 8 bis 10 x stärker als das Oestron, während Oestriol in physiologischen Mengen praktisch ausschließlich auf das Vaginalepithel und die

Cervix einwirkt (7).

Als Maßeinheit der biologischen Testung gilt die Mäuse- (ME) oder die Ratten-Einheit (RE). Es ist die Menge, die beim kastrierten weiblichen Tier zum reinen Scho-lenstadium der Vagina führt; dabei entspricht

1 mg Oestriol	=	750 ME	
1 mg Oestron	=	8000 ME	
1 mg Oestradiol	=	75000 ME	(18).

Da die wichtigsten Oestrogene heute in kristalliner Form dargestellt und in Gewichtseinheiten angegeben werden können, ist diese Einteilung wie auch die Angabe in internationalen Standardeinheiten überholt. Man gibt daher jetzt im allgemeinen den Oestrogengehalt einer Substanz in μ g = 0,001 mg an.

B) METHODISCHER TEIL

1. METHODIK DER OESTROGENBESTIMMUNG

Im Jahre 1931 hat KOBER (36) eine Reaktion angegeben, bei der Oestrogene zusammen mit anderen Stoffen (z. B. Hydrochinon) einen Farbstoff liefern. Dieser Farbstoff ist zur colorimetrischen Bestimmung sehr gut geeignet, da er gute Empfindlichkeit mit hoher Spezifität vereint. Zur Reinigung des Untersuchungsmaterials (meist Urin) haben sich in den letzten Jahren die Methoden von BROWN (9), BAULD (2) und die fluorimetrische Methode von ITTRICH (30) bewährt. Das 1955 angegebene Brown'sche Verfahren zur fraktionierten Bestimmung der drei klassischen Oestrogene erfüllt sowohl die Kriterien der Zuverlässigkeit wie auch der praktischen Durchführbarkeit in hohem Maße. Es erscheint daher für die Routineuntersuchung in der Klinik gut geeignet.

2. METHODE NACH BROWN (1955)

Brown hat die Reinigungsschritte früherer Autoren weiterentwickelt und kann damit die Tagesausscheidung an Oestrogenen bei 200 ml Untersuchungssstoff (Urin) auf 4 μ genau bestimmen.

Arbeitsweise:

a) Hydrolyse und Extraktion:

200 ml eines 24-Stunden-Sammelurins werden mit 30 ml konz. HCl 60 Min. im Rückflußkühler hydrolysiert. Nach dem Abkühlen erfolgt eine dreimalige Extraktion mit insgesamt 400 ml Äther im Dreischütteltrichtersystem. Der so gewonnene Ätherextrakt wird von der sauren Fraktion getrennt durch Schütteln mit einer NaHCO_3 -Lösung (80 ml), die mit NaOH auf einen pH-Wert von 10,5 eingestellt ist. Nun folgt ein Waschvorgang mit 20 ml einer 8 %-igen NaOH-Lösung; dieser wird zur Vermeidung von Oestriolverlusten mit 80 ml 8 %-iger NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und noch einmal mit dem Ätherextrakt geschüttelt. Nach einer weiteren Neutralisation mit 20 ml 8 %-igem NaHCO_3 wird das noch vorhandene Bikarbonat mit 10 ml aqua dest. entfernt.

b) Isolierung der Phenolfraktion und Methylierung:

Der Äther wird langsam abdestilliert und der Rückstand sofort in 1 ml abs. Alkohol gelöst. Nach dem Abkühlen werden 25 ml Benzol und 25 ml Petroläther zugegeben und die Lösung wird extrahiert:

A) 2 x mit 25 ml aqua dest.,

B) 2 x mit 25 ml 1,6 %-iger NaOH.

Der Wasserextrakt (A) enthält das Oestriol und kommt in einen Kolben mit 0,9 g H_3BO_3 als Puffer und 4 ml 20 %-iger NaOH, der Laugenextrakt (B) enthält Oestron und Oestradiol und kommt mit 0,9 g H_3BO_3 ebenfalls in einen 50-ml-Kolben. Beide Kolben werden mit 1 ml Dimethylsulfat versetzt und im Wasserbad auf 37° erwärmt; nach 30 Min. wird zur völligen Methylierung nochmals 1 ml Dimethylsulfat und 2 ml 20 %-ige NaOH zugesetzt; nach kräftigem Schütteln stellt man beide Kolben für weitere 30 Min. ins Wasserbad.

c) Oxydation der störenden Verunreinigungen und Extraktion der methylierten Oestrogene:

Zu jedem Kolben gibt man 10 ml 20 %-ige NaOH und 2,5 ml 30 %-iges H_2O_2 ; damit werden störende Verunreinigungen oxydiert und können leichter entfernt werden.

Zu diesem Zweck wird in Scheidetrichtern die Oestriolfraktion (A) mit 25 ml Ben-

zol und die Oestron/Oestradiolfraktion (B) mit 25 ml Petroläther extrahiert und der Extrakt 2 x mit je 5 ml aqua dest. gewaschen. Übrig bleiben die fast farblosen Methylierungsprodukte der Hormone.

d) Chromatographie:

Sie ermöglicht die Aufteilung der drei Oestrogene. Die Fraktionen A und B kommen in zwei Säulen mit je 2 g Aluminiumoxyd, das mit drei Tropfen aqua dest. etwas inaktiviert wurde. Zum Schutz der Säulen benutzt man 1 g geglähten Quarzsand.

Die Aluminiumsäulen, die die Hormone zunächst adsorbieren, werden nochmal gewaschen:

Die Oestriolfraktion (A) mit 12 ml eines Gemisches von 1,4 % Äthanol in Benzol, die Oestron/Oestradiolfraktion (B) mit 12 ml eines Gemisches von 25 % Benzol in Petroläther.

Nun kann der Oestriolmethyläther aus der ersten Säule mit 15 ml einer 2,5 %-igen Lösung von Äthanol in Benzol herausgelöst werden.

Aus der zweiten Säule gewinnt man durch 15 ml einer 40 %-igen Lösung von Benzol in Petroläther und durch Nachwaschen mit 12 ml des gleichen Gemisches den Oestronmethyläther, sowie anschließend mit 15 ml reinem Benzol den Oestradiolmethyläther.

Den so erhaltenen Oestrogenmethylätherfraktionen wird 0,2 ml einer 2 %-igen Hydrochinonlösung hinzugefügt und anschließend werden die Lösungsmittel am Vakuum zur Trockene abdestilliert. Man erhält einen in typischer Weise kristallisierten Hydrochinon-Hormonkomplex.

e) Färbung und quantitative Erfassung der Oestrogene:

Drei weitere 50 ml-Kölbchen, die nur Hydrochinon enthalten, werden in gleicher Weise präpariert und dienen als Leerwerte bei der nun folgenden Messung der Lichtabsorption, wodurch die Hormonmengen quantitativ bestimmt werden.

Dazu bringt man die kristallisierten Oestrogenmethyläther in den 50 ml-Kölbchen zusammen mit dem jeweils entsprechenden Hydrochinon-H₂SO₄-Reagenz (3 ml) für 20 Min. ins kochende Wasserbad; es entsteht eine bräunliche, leicht fluoreszierende Lösung. Dabei enthält das Färbereagenz für

Oestradiol	55 % H_2SO_4 ,
Oestron	66 % H_2SO_4 ,
Oestriol	76 % H_2SO_4 .

Nach raschem Abkühlen werden

der Oestriolfraktion	1 ml,
der Oestronfraktion	0,5 ml,
der Oestradiolfraktion	0,2 ml

aqua dest. zugesetzt. Nach weiteren 10 Min. im kochenden Wasserbad und sofortigem Abkühlen werden die Lösungen in Cyvetten gefüllt und in einem Beckman-Quarz-Spektral-Photometer wird nun ihre Lichtextinction gemessen. Das Gerät wird zuerst auf den Leerwert eingestellt und dann wird die Extinktion der drei Oestrogen-Hydrochinon-Lösungen bei verschiedenen Wellenlängen gemessen:

Diese sind für Oestriol und Oestron 480, 516 und 552 $m\mu$

für Oestradiol 474, 515 und 556 $m\mu$.

Dadurch gelingt es, die nicht eliminierbaren störenden Substanzen des Harns bei der Berechnung der optischen Dichte (D) der Hormonlösung auszuschalten. Man verwendet dazu die bekannte Allen'sche Formel, so daß sich der korrigierte Wert folgendermaßen ergibt:

Für Oestron und Oestriol: $2 \times D_{516} - (D_{480} + D_{552})$,

für Oestradiol: $2 \times D_{515} - (D_{474} + D_{556})$.

Mit Hilfe einer Standardkurve läßt sich daraus die vorhandene Hormonmenge bestimmen; sie wird auf die Tagesurinausscheidung umgerechnet.

f) Wiedergewinnungsversuche:

6 Recoveries mit frisch angesetzten Hormonlösungen (Oestron, Oestradiol 10 μ , Oestriol 20 μ) wurden mit oestrogenarmem Urin angestellt. Die Durchschnittswerte der wiedergefundenen Hormone betragen:

Für Oestron	84 %
für Oestriol	77,6 %
für Oestradiol	82,5 %

Die Verluste sind mit den von Brown selbst angegebenen und den bisher im Labor der Klinik gefundenen Werten in Einklang zu bringen und bei den vorliegenden Angaben berücksichtigt.

C) SPEZIELLER TEIL

a) LITERATURANGABEN

1. DIE OESTROGENAUSSCHIEDUNG BEI AMENORRHOEN:

Die ältesten Untersuchungen über die Oestrogenausscheidung bei Amenorrhoeen begannen vor über 30 Jahren (SIEBKE) (46). Weitere Arbeiten stammen von ZONDEK (56), BECLERE und SIMONNET (3), KÄSER (33), MAYER (40) und PEDERSEN-BJERGAARD und TÖNNESSEN (42). Letztere fanden mit Hilfe des Vaginalverhornungstests als Mittelwerte bei eumenorrhoeischen Frauen eine Tagesausscheidung von 75 ME. Für Patientinnen mit primärer Amenorrhoe ergaben sich danach in etwa 80 % sehr niedrige, in 20 % normale Oestrogenwerte, bei der sekundären Amenorrhoe in 30 % normale und in 70 % verminderte Oestrogenausscheidung. In einigen Arbeiten wird allerdings auch von einer normalen Oestrogenaktivität berichtet, so bei BECLERE (3) und HARLOW et al. (26); letztere fanden in 5 biologischen Serienbestimmungen mit dem Allen-Doisy-Test zwar normale Werte, 3 - 10 μ Oestron + Oestradiol/die, jedoch ohne zyklische Schwankungen.

Untersuchungen mit chemischen Methoden liegen nur vereinzelt vor. BREITNER (8) und JAYL et CREPY (31) untersuchten die Ausscheidungen von Phenolsteroiden und fanden normale bis leicht erniedrigte Gesamtoestrogene im 24-Stunden-Harn (3 - 20 μ /die).

1959 berichteten BROWN et al. (12) über die Oestrogenausscheidung bei 28 Amenorrhoeen. Frauen mit primärer Amenorrhoe, die eine allgemeine Unterentwicklung der Genitalorgane aufwiesen, hatten sehr niedrigen Tagesausscheidungen (1,8 bis 10,0 μ Gesamtoestrogene).

Bei der sekundären Amenorrhoe fanden die Autoren etwas höhere Oestrogenausscheidungen. Werte von 10 μ /Tag wiesen immer auf eine schwere Ovarialinsuffizienz hin. Bei Werten zwischen 10 und 15 μ /Tag fanden sich im allgemeinen Zeichen der Proliferation des Endometriums, bei Werten von 25 μ /Tag zeigte sich eine gute Proliferation, es bestand eine Oligomenorrhoe (12).

2. THERAPIE DER AMENORRHOE MIT GONADOTROPINEN:

Vor 30 Jahren wird in Arbeiten von EVANS und SIMPSON (22), ZONDEK (56) und anderen von zwei verschiedenen Wirkungen der gonadotropen Hypophysenvorder-

lappenhormone berichtet. Zondek nahm daher auch zwei verschiedene Hormonsubstanzen, das "Prolan A" und das Prolan B" an. Anstelle von Prolan A spricht man heute von FSH, anstelle von Prolan B von LH oder ICSH.

Therapeutisch spielen heute folgende Gonadotropine mit einer FSH-Aktivität eine Rolle:

a) Stutenserumgonadotropin

Aus dem Jahr 1940 liegt ein klinischer Bericht von WESTMAN (52) vor, in dem über Follikelwachstum bei Gabe von Stutenserumgonadotropin (PMS) in einer Dosis von 3000 bis 10000 ME und einer Luteinisierung dieser Follikel mit Choriongonadotropin in einer Dosis von 3000 bis 10000 ME berichtet wird. 1954 konnte RYDBERG (45) weitere Behandlungserfolge (u. a. auch Graviditäten) bei primären und sekundären Amenorrhoeen nachweisen, die er mit den gleichen Präparaten (Antex 1000 - 24000 i. E. und Physex 4500 i. E.) erzielte. Weiterhin sind auch die Arbeiten von IGARASHI und MATSUMOTO (29) und von STAEMMLER (48) zu nennen. Vor allem letzterer berichtet über ein umfangreiches Krankengut mit primären und sekundären Amenorrhoeen, bei denen er mit PMS (Gesamtdosis 10200 E.) und HCG (Gesamtdosis 6450 E.) gute Behandlungserfolge erzielen konnte. STAEMMLER nimmt auch den Gedanken ZONDEKS vom Mitwirken der Hypophyse bei der Gonadotropintherapie wieder auf und postuliert als Mittlerfunktion für eine erfolgreiche Behandlung einen "hypophysären Synergismus", ohne jedoch dessen Wirkung näher zu definieren (50). Diese Überlegungen von STAEMMLER werden abgeleitet aus der Unwirksamkeit seiner Gonadotropinkur in den Fällen, bei denen die gonadotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens durch die Gabe von 15 mg Äthynyltestosteronacetat täglich gehemmt wurde. Dabei wird vorausgesetzt, daß diese Substanz hemmend auf die Hypophyse, jedoch nicht direkt auf das Ovar wirkt. Bei dieser Gonadotropinkur, die aus abfallenden Mengen PMS und ansteigenden Mengen HCG besteht, wurde angenommen, daß PMS-Stutenserumgonadotropin weitgehend FSH enthält. Nach Untersuchungen aus dem Hohlweg'schen Arbeitskreis, insbesondere von DÖRNER (21) geht jedoch hervor, daß PMS dem ICSH, also dem HCG weit näher steht als einem FSH-Präparat.

Aufgrund dieser Tatsachen hat DAUME (15) die Frage aufgeworfen, ob der Mißerfolg STAEMMLERS nicht auf einer zu geringen Zufuhr an FSH beruht, zumal er

selbst mit FSH aus Schweinehypophysen trotz Gabe von 15 mg Äthinylnortestosteronacetat einen regelrechten Zyklus induzieren konnte. Auch BETTENDORF (4) kommt aufgrund eigener Untersuchungen (Blockierung der Hypophysenfunktion durch Nortestosteron und hypophysektomierte Frauen) zu dem Ergebnis, daß ein hypophysärer Synergismus nicht existiert.

b) Hypophysenpräparate

Von BUXTON und HERRMANN (14) wurden 1961 acht amenorrhoeische Frauen mit menschlichem hypophysärem Gonadotropin und mit Choriongonadotropin behandelt (Tagesdosis: HPG 80 - 160 mg, HCG 3200 - 6400 i. E.); dabei konnte in 5 Fällen eine Ovulation ausgelöst werden. Bei einem Kontrollversuch reagierte eine gesunde Frau mit einer dreifachen Vergrößerung ihrer Ovarien. Über ähnliche Erfolge berichtete BETTENDORF et al. (5), JOHANNISSON et al. (32), oder auch DAUME und DÖRNER (16) und STEINHOFF und DÄSSLER (51), die mit FSH aus Schweinehypophysen arbeiteten.

LUNENFELD (37) erzielte als erster Behandlungserfolge mit HMG, einem FSH-Präparat, das aus dem Harn von Frauen nach der Menopause hergestellt wird, später auch ROSEMBERG et al. (44) und DICZFALUSY et al. (19). Ihnen gelang in vielen Fällen eine Ovarstimulierung ohne Überstimulierungserscheinungen; genauere Angaben sind in Tabelle I zusammengefaßt.

c) Clomiphen

In neuerer Zeit konnten Ovarstimulierungen auch auf Clomiphen, einem den Stilbenen verwandten Stoff, erreicht werden; der Wirkungsmechanismus ist noch unbekannt. PAYNE (41) und ZANDER (55) induzierten damit wiederholt Ovulationen, Überstimulierungserscheinungen kommen auch hier vor. Die Tagesdosis beträgt ca. 100 mg über 3 bis 10 Tage; das Präparat ist jedoch noch nicht im Handel.

3. KONTROLLE DER GONADOTROPINBEHANDLUNG DURCH BESTIMMUNG DER OESTROGENAUSSCHIEDUNG

Da erst seit einigen Jahren exakte Oestrogenbestimmungen durchgeführt werden können, liegen bis heute nur relativ wenige Arbeiten mit genauen Angaben über die Oestrogenausscheidung nach einer Gonadotropinbehandlung vor. Die Ergebnis-

se dieser Untersuchungen sind in Tabelle I zusammengestellt.

Fast alle Autoren verzeichnen einen Anstieg der Oestrogenausscheidung, die Werte sind bei allen menschlichen und tierischen Hypophysenpräparaten und beim HMG am höchsten. Als Proteohormon kann ein tierisches FSH-Präparat jedoch zur Antihormonbildung führen. Diese neutralisiert unter Umständen bei wiederholter Gabe des gleichen Präparates die verabfolgte Gonadotropindosis völlig und macht so die Behandlung unwirksam. Nach MADDOCK (39) ist die Antikörperbildung abhängig von der Dauer der Behandlung und vom Reinheitsgrad der verwendeten Hormonextrakte.

Für die Behandlung der Amenorrhoe mit Gonadotropinen gelten heute im allgemeinen folgende Richtlinien:

- 1) Entsprechend den physiologischen Vorgängen im Organismus werden FSH und ICSH zusammen verabreicht, also hier zum Beispiel die Kombination HMG und HCG.
- 2) Da ein einmal induzierter Zyklus auch ohne zusätzliche Stimulierung meist spontan weiterläuft, ist nach erfolgter Ovulation (Basaltemperatur und andere klinische Kriterien) keine Medikation mehr nötig und auch nicht zweckmäßig, da Überdosierungserscheinungen vorkommen können.

LUNENFELD (38) bezeichnet bei folgenden Fällen die Gonadotropinbehandlung der Amenorrhoe als aussichtsreich:

- 1) Amenorrhoeen mit normalem Keimdrüsengewebe bei hypophysärer Insuffizienz (niedrige Harngonadotropine),
- 2) Amenorrhoeen mit verminderter ovarieller Reaktion auf normale hypophysäre Stimulierung,
- 3) Amenorrhoeen mit selektiver Nichtansprechbarkeit bestimmter Zellelemente auf FSH oder ICSH oder Gleichgewichtsstörungen im Verhältnis FSH/ICSH.

Tabelle I

Die Oestrogenausscheidung nach Verabreichung von Gonadotropinen

Verfasser	Gonadotropingesamtdosis	Oestrogenausscheidung/Tag (μ) unbehandelt	Oestrogenausscheidung/Tag (μ) behandelt	Besonderheiten
Bettendorf, Apostolakis und Voigt (1962) (5)	HHG 11000 E.	bis 20	bis 1000	HHG = menschliches HVL-Hormon
Gemzell, Diczfalusi und Tillinger (1958) (24)	FSH (menschl.) 100 mg HCG 36000 E.	bis 50	bis 6000	HCG allein nicht wirksam; FSH allein: Oestrogenanstieg
Johannisson, Gemzell und Diczfalusi (1961) (32)	FSH (menschl.) 50 mg	bis 50	bis 850	Dosis 1 x 50 mg FSH 1 - 6 x 6000 E. HCG.
Daume und Dörner (1961) (16)	FSH (Schwein) 400-2000 E. HCG 4000-10000 E.	bis 40	bis 8800	
Steihoff und Dässler (1964) (51)	FSH (Schwein) 600 E. HCG 2000 E.	Ø 14	Ø 109	hohe Oestrogenwerte stören Progesteronwirkung.
Lunenfeld (1961) (37)	HMG 150 - 208 mg HCG 15000-60000 E.	bis 20	bis 307	HMG = Pergonal
Rosemberg, Coleman, Demany und Garcia (1963)	HMG 220 mg HCG 3000 E.	bis 50	bis 200	keine Überstimulierung.
Diczfalusi, Johannisson, Tillinger und Bettendorf (1964) (19)	HMG 4300 E. HCG 24000 E.	bis 50	bis 150	zyklusgerechte Werte durch Herabsetzung der Dosis.
Staemmler (1960) (49)	PMS 10200 E. HCG 6450 E.	bis 5	bis 70	nur Oestriolbestimmungen.
Shearman (1964) (47)	PMS 1500 E.	Ø 4	8 - 14	nur bei polyzystischen Ovarien bis 50 .

b) EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Da FSH-Präparate aus tierischen und menschlichen Hypophysen im allgemeinen nicht verfügbar sind, haben Präparate aus dem Harn von Frauen nach der Menopause zur Behandlung der hypophysären Amenorrhoe besondere praktische Bedeutung. Ein solches FSH-enthaltendes HMG-Präparat wurde in der vorliegenden Arbeit auf seine klinische Wirksamkeit geprüft. Es handelt sich um ein Researchpräparat der Firma ORGANON (org 3434) und enthält pro Ampulle 200 Einheiten FSH, getestet im Augmentationstest von STEELMANN und POHLEY, sowie 40 bis 70 Einheiten ICSH.

Als HCG-Präparat wurde Predalon verwendet.

15 Patientinnen mit primärer und sekundärer Amenorrhoe erhielten ein bis drei kombinierte Kuren mit HMG und HCG, welches in verschiedener Dosierung an 4 bis 12 aufeinanderfolgenden Tagen intragluteal injiziert wurde. Die Ergebnisse sind in der folgenden Casuistik wiedergegeben.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

- Fall I R.M., 27 J., verheiratet, sekundäre hypergonadotrope (94,2 HMG 20 A) Amenorrhoe seit 3 Jahren. Trotz geringen Ansteigens der Basaltemperatur während der Behandlung (Dosis: HMG 1400 E., HCG 3500 E.) wurde keine Steigerung der ovariellen Hormonproduktion (24,9 bis 16,8 μ) beobachtet. Eine Abrasio am 12.4. ergab eine funktionslose Schleimhaut.
- Fall II S.A., 28 J., ledig, sekundäre hypergonadotrope (142 HMG 20 A) Amenorrhoe seit 11 Jahren. Hier handelt es sich um eine völlig uncharakteristische Basaltemperaturkurve, die keinen Anhalt für eine ovarielle Stimulierung gibt (Dosis: HMG 1000 E., HCG 11500 E.; Oestrogenausscheidung: 20,2 μ und 10,6 μ ; Cytologie: FSH-Mangel)
- Fall III N.K., 20 J., sekundäre hypergonadotrope (81,8 HMG 20 A) Amenorrhoe seit 3 Jahren. Durch ein phenolphthaleinhaltiges Abführmittel waren einige Urinproben (x) verfärbt. Trotz Steigerung der Dosis (HMG 2800 E., HCG 14000 E.) keine Erhöhung der Hormonproduktion (Oestron 1,8 , 4,0 und 1,5 μ) des Ovariums, keine BT-Erhöhung.

Cytologie: FSH-Mangel

Fall IV M. E., 25 J., primäre hypergonadotrope (192 HMG 20 A) Amenorrhoe mit hypoplastischem Uterus; bisher konnten nur mit oralen Oestrogenen Blutungen ausgelöst werden, ohne Behandlung nur dysmenorrhöische Beschwerden. Während der Gonadotropinkuren traten keine Blutungen auf.

1. Kur: Trotz eines Anstiegs der Basaltemperatur zeigte die Oestrogenausscheidung (1,9 bis 5,7 μ) keine Ovarstimulierung an. Cervixfaktoren: Kein Oestrogeneinfluß (Dosis: HMG 1000 E., HCG 4500 E)

2. Kur: Eine Steigerung der HMG-Dosis auf 5400 E. (HCG: 12000 E.) erbrachte bei dieser hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz überraschenderweise eine deutliche Steigerung der Oestrogenausscheidung von 5,4 auf 41,9 μ .

Fall V S. L., 35 J., verheiratet, anovulatorische Ovarialinsuffizienz mit Oligomenorrhoe, letzte Periode vor 6 Monaten. Letzter Kontrollwert am 26.5.1962: 30,8 μ Gesamtoestrogene. Trotz leichter Anhebung des Basaltemperaturniveaus gelang auf Grund der Oestrogenausscheidung (13,4 bis 19,8 μ) keine Ovarstimulierung. Cytologie: FSH-Mangel, Abrasio: Funktionslose Schleimhaut. Dosis: HMG 2000 E., HCG 5000 E.).

Fall VI F. A., 18 J., verheiratet, sekundäre Amenorrhoe seit 4 Jahren. Der monophasische Basaltemperaturverlauf, das Fehlen eines Oestrogenanstiegs (42,2 , 20,0 und 15,5 μ) und die unveränderten Cervisfaktoren sprechen nicht für eine Ovarstimulierung. Dosis: HMG 2000 E., HCG 5000 E. Abrasio am 19.5.1962: Mangelhafte Proliferation der Uterusschleimhaut.

Fall VII G. U., 22 J., ledig, sekundäre Amenorrhoe seit 4 Jahren. Die Kontrolle der Cervisfaktoren ergab leichten bis schweren FSH-Mangel während beider Hormonkuren (12,7 bis 22,3 μ).

1. Kur: Auch die Oestrogenausscheidung und die Histologie (funktionslose Schleimhaut) sprechen nicht für eine Steigerung der Ovarialfunktion. Dosis: HMG 1200 E., HCG 3000 E.

2. Kur: Trotz Steigerung der Dosis (HMG 1400 E., HCG 13500 E.) gleichbleibende Oestrogenausscheidung (13,2 bis 15,6 μ) und uncharakteristischer BT-Verlauf.

Fall VIII H. M., 25 J., verheiratet; histologisch gesichertes Stein-Leventhalsyndrom mit Oligomenorrhoe. Basaltemperatur und Oestrogenausscheidung (25,8 bis 29,6 μ) sprechen nicht für eine Ovulation. Trotzdem palpatorisch starke Größenzunahme der Ovarien als Ausdruck einer Überstimulierung. Dosis: HMG 1600 E., HCG 8000 E.

Fall IX K. H., 31 J., verheiratet, sekundäre Amenorrhoe mit Androgenüberproduktion der NNR seit 6 Jahren. Trotz des Ansteigens der Basaltemperatur sprechen Oestrogenausscheidung (15,3 bis 12,4 μ) und Histologie (funktionslose Uterusschleimhaut) gegen eine Ovarstimulierung. Dosis: HMG 1600 E., HCG 4000 E.

Fall X D. M., verheiratet, 22 J., anovulatorische Ovarialinsuffizienz mit Oligomenorrhoe und ovarieller Androgenüberproduktion. Der biphasische Verlauf der Basaltemperatur, die spontane Blutung und die Histologie (sekretorische Umwandlung der Uterusschleimhaut) sowie die Kontrolle der Cervixfaktoren (Progesteroneinfluß) geben eindeutige Hinweise für eine Ovulation, auch der Anstieg der Progesteronausscheidung von 1,55 auf 7,61 mg spricht dafür. Durch die Kontrolle der Oestrogenausscheidung (70,4 , 76,8 und 48,3 μ) wird aber deutlich, daß durch die Hormonkur keine wesentliche Steigerung der ovariellen Hormonproduktion erreicht werden konnte. Wahrscheinlich handelte es sich um einen spontanen Zyklus.

Dosis: HMG 1200 E., HCG 3000 E.

Fall XI
1+2 O. A., 20 J., verheiratet, Oligomenorrhoe mit Verdacht auf Stein-Leventhalsyndrom wegen stark vergrößerter Ovarien. Der Basaltemperaturanstieg bei der 1. Kur (Dosis: HMG 1200 E., HCG 3000 E.) ist nicht eindeutig, die Oestrogenausscheidung (15,8 bis 46,2 μ), die Cervixfaktoren (FSH- und Progesteroneinfluß) und die Histologie (gute Proliferation der Uterusschleimhaut) sprechen aber für eine Ovarstimulierung mit

Ovulation. Die 2. Kur wurde abgebrochen, weil bereits ein spontaner Zyklus aufgrund des Basaltemperaturverlaufes angenommen wurde und eine Überstimulierung vermieden werden sollte. Der Eintritt einer Schwangerschaft bestätigte diese Annahme.

Fall XII J. A., 29 J., verheiratet, Oligomenorrhoe mit wechselnd starken funktionellen Blutungen seit 4 Jahren, Menses alle 6 - 8 Wochen. Das biphasische Ansteigen der Basaltemperatur, die Histologie (mangelhafte Proliferation bzw. sekretorische Umwandlung der Corpusschleimhaut) und schließlich auch der Oestrogenanstieg von 21,5 auf 39,3 γ mit einer entsprechenden Erhöhung der Pregnandiolausscheidung von 2,08 auf 5,10 mg sprechen eindeutig für eine Ovarstimulierung mit Ovulation. Dosis: HMG 2200 E., HCG 5500 E.

Fall XIII M. H., 36 J., verheiratet, sekundäre Amenorrhoe seit 7 Jahren. Seit dieser Zeit nur mehr medikamentös ausgelöste Blutungen.

1. Kur: Die Oestrogenausscheidung, die sich bei einer Dosis von 1000 E. HMG und 2500 E. HCG nur von 38,6 auf 46,0 γ steigern ließ, ist nicht eindeutig, jedoch sprechen die Erhöhung der Basaltemperatur und eine Steigerung der Pregnandiolausscheidung von 1,57 auf 4,03 mg/die für die Induktion einer 2. Zyklushälfte. Die am zweiten Tag der spontan aufgetretenen Blutung ausgeführte Strichabrasio, bei der nur wenig Material gewonnen werden konnte, ergab eine weitgehend funktionslose Corpusschleimhaut.

2. Kur: Die Erhöhung der HCG-Dosis auf 5500 E. hatte bei fast gleicher HMG-Dosis (1400 E.) eine deutlichere Erhöhung der Oestrogenausscheidung (11,2 bis 29,2 γ) zur Folge, Basaltemperatur und Pregnandiolausscheidung (maximal 2,08 mg) sprechen aber gegen eine Ovulation.

Fall XIV H. A., 23. J., verheiratet, sekundäre Amenorrhoe bei polycystischen Ovarien seit 2 Jahren, ausgeprägter Hirsutismus als Ausdruck einer Androgenüberproduktion.

1. Kur: Unter der Gonadotropintherapie (HMG 1400 E. und HCG 7500 E.) konnte man einen geringen Anstieg der Oestrogene im Harn von 5,4 auf

25,9 μ beobachten, eine brauchbare Ovarstimulierung mit einer Ovulation ist jedoch nicht nachzuweisen.

2. Kur: Bei höherer HMG-Dosis (200 E.) und niedriger HCG-Dosis (5000 E.) zeigte sich keine ovarielle Reaktion (Oestrogene: 17,4 und 19,6 μ). Die Steigerung der Oestrogenproduktion ist in diesem Falle also dem Einfluß des HCG zuzuschreiben.

Fall XV R.R., 28 J., verheiratet, sekundäre Amenorrhoe seit 3 Jahren, schlechte Ansprechbarkeit auf längere Oestrogenbehandlung.

1. Kur: Durch eine geringe Steigerung der Oestrogenausscheidung (14,4 bis 38,8 μ) und eine Anhebung des Basaltemperaturniveaus ist hier eine Ovarstimulierung nachweisbar, doch erfolgte nach Beendigung der exogenen Stimulierung rasch eine Abbruchblutung.

2. Kur: Nach Erhöhung der Gonadotropindosis um das Dreifache (2000 E. HMG und 9000 E. HCG) konnte ein echter biphasischer Zyklus mit deutlichem Ansteigen der Oestrogenausscheidung von 32,1 μ auf 161,3 μ und des Pregnandiols auf 14,08 mg induziert werden. Der histologische Befund einer Abrasio am 1. 11. 1962 ergab jedoch eine funktionslose Cor-pusschleimhaut.

3. Kur: Sie wurde mit einer Steigerung der anfänglich verabreichten Gonadotropindosis auf das Zehnfache (10000 E. HMG und 20000 E. HCG) durchgeführt. Das Ergebnis war eine sehr gute Steigerung der Oestrogenproduktion des Ovariums von 22,8 auf 235,7 μ . Überstimulierungserscheinungen konnten nicht beobachtet werden. Der biphasische Anstieg der Basaltemperatur und die Kontrolle der Cervixfaktoren (Progesteroneinfluß) geben auch einen sicheren Hinweis für eine Ovulation. Der histologische Befund einer Abrasio am 30. 12. 1962, bei der nur wenig Material gewonnen werden konnte, lautete: Mangelhafte sekretorische Umwandlung. Dies spricht, ebenso wie der histologische Befund der 2. Kur, bei den hohen Oestrogen- und Pregnandiolwerten für eine zu geringe Ansprechbarkeit des Endometriums auf die gebildeten Hormonmengen.

Tabelle II

Übersicht über die dargestellten Fälle mit Angabe von Diagnose, Gonadotropindosis und Oestrogenausscheidung

Tag ⁺: Vor bzw. nach Beginn der Therapie

Fall	Alter	Diagnose	Dosis		Oestrogenausscheidung (μ /24h-Urin)												
			HMG	HCG	vor Therapie		Tag ⁺ unter Therapie		Tag ⁺ nach Therapie		Tag ⁺						
					-diol	-on	-triol	-diol	-on	-triol	-diol	-on	-triol				
I.	R.M.	27	sek.Amen. 3 Jahre	1400	3500	1,3	16,4	26,3	29	1,5	9,4	14,0	1	2,5	11,0	9,8	4
										1,8	3,2	5,4	6	4,6	8,6	3,6	7
														1,3	4,1	8,0	23
II	S.A.	28	sek.Amen. 11 Jahre	1000	11500	3,5	9,7	7,0	3					2,4	3,8	4,4	3
III	N.K.	20	sek.Amen. 3 Jahre	2800	14000	verf.	1,8	verf.	5	verf.	2,7	7,0	5	verf.	1,5	2,8	17
										0	1,0	2,0	8				
										2,1	4,0	10,0	12				
IV ₁	M.E.	25	prim. Amen.	1000	4500	0	1,9	0	3	0	1,2	2,2	5	0	1,3	1,2	6
														0,1	3,8	1,8	13
IV ₂	M.E.	25	"	5400	12000	1,6	2,6	1,2	1	5,1	3,7	0	6	4,6	2,5	34,8	14
										11,5	5,1	7,0	10				
V	S.L.	35	Oligo- men.	2000	5000	11,6	16,2	2,6	12	3,4	8,4	1,6	8	2,9	14,9	2,0	2
VI	F.A.	18	sek.Amen. 4 Jahre	2000	5000	0	9,4	32,8	3	2,4	14,0	3,6	5	1,1	9,2	5,2	4
										0,5	9,3	1,6	7				

Fall	Alter	Diagnose	Dosis HMG HCG	vor Therapie -diol -on -triol	Oestrogenausscheidung Tag unter Therapie -diol -on -triol	(μ / 24 ^h -Urin) Tag nach Therapie -diol -on -triol	Tag
VII ₁ G. U.	22	sek. Amen. 4 Jahre	1200 3000	0 3,1 2,2	5 3,8 4,1 4,8	0,6 6,8 6,0 0,7 3,0 18,6 0 3,7 3,6	9 12 15
VII ₂ G. U.	22	"	1400 13500	2,2 2,7 1,6 3,2 5,6 4,4	21 2,1 10,3 1 1,1 7,1 4,4	0,5 3,5 11,6	11
VIII H. M.	25	Oligo- men. Stein-Le- venthals.	1600 8000	4,5 7,3 14,0	1 2,4 11,9 3,8 1,9 14,3 2,2	5,3 13,7 10,6	10
IX K. H.	31	sek. Amen. 6 Jahre	1600 4000	4,6 5,5 5,2 0 6,0 2,0	4 6,8 7,0 0	0 4,8 8,2 0 8,2 4,2	9 12
X D. M.	22	Oligo- men.	1200 3000	17,8 29,2 23,4	3 19,3 41,5 16,0	1,5 41,5 8,0 1,7 34,2 12,4 7,5 24,6 2,6	7 13 68
XI ₁ O. A.	20	"	1200 3000	0 5,0 10,8	4	3,4 4,8 32,8 2,4 8,8 35,0	9 14

Fall	Alter	Diagnose	Dosis		Oestrogenausscheidung (μ /24h-Urin)				Tag
			HMG	HCG	vor Therapie -diol -on -triol	Tag unter Therapie	-diol -on -triol	-diol -on -triol	
XII J. A.	29	Oligomen. 4 Jahre	2200	5500	3,2 11,9 6,4	1	1,5 25,2 12,6 6 5,5 23,1 9,8 11	2,4 20,7 6,0	13
XIII M. H.	36	sek. Amen. 8 Jahre	1000	2500	1,3 27,0 10,3	3		2,5 42,9 0,6 0,2 35,0 2,0	6 7
XII M. H.	36	"	1400	5500	0 2,6 8,6	2	1,3 12,7 15,2 6	0 5,5 1,0 0 5,5 4,6	10 14
XIV H. A.	23	sek. Amen. 2 Jahre	1400	7500	0 6,2 9,2	3	3,9 13,2 8,8 6	2,5 9,5 3,8	11
XIV H. A.	23	"	2000	5000	3,0 7,0 7,4	1	5,0 8,0 5,6 5	0 2,3 0 9,6 8,5 15,8	7 18
XV R. R.	28	sek. Amen. 3 Jahre	800	6000	1,1 9,1 4,2	4		3,5 18,5 16,8	1
XV R. R.	28	"	2000	9000	2,1 14,8 15,2	2	7,4 16,4 24,8 6	10,3 35,4 115,6	9
XV R. R.	28	"	10000	20000			6,7 14,0 2,1 1 30,8 63,5 111,5 7 25,9 63,6 146,2 10	5,8 27,4 106,0 2,2 11,7 44,6	1 10

GRAPHISCHE DARSTELLUNG

Zeichenerklärung:

A = funktionslose Schleimhaut

P = mäßige Proliferation

P⁺ = gute Proliferation

S = beginnende sekretorische Umwandlung

S⁺ = sekretorische Umwandlung

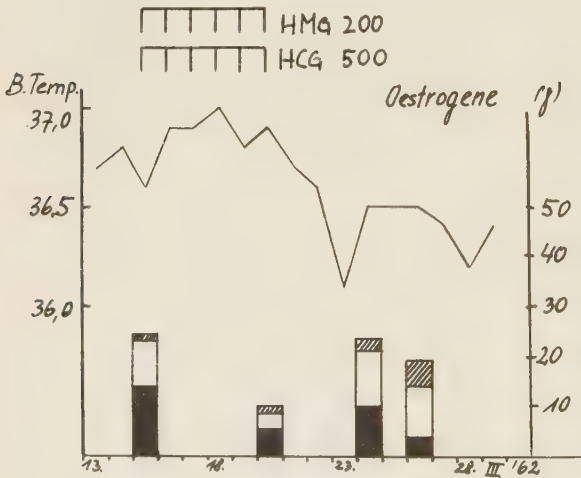
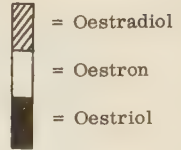


Abb. 1 R.M., 27 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer sekundären Amenorrhoe von 3 Jahren.

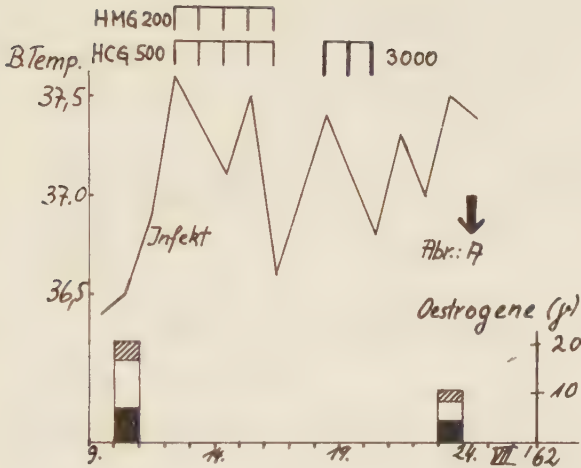


Abb. 2 S. A., 28 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer sekundären Amenorrhoe von 11 Jahren.

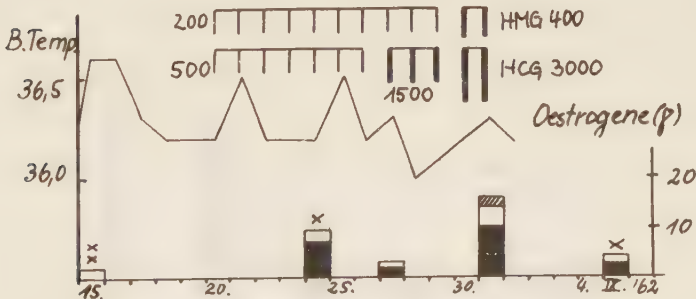


Abb. 3 N. K., 20 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer sekundären Amenorrhoe von 3 Jahren.

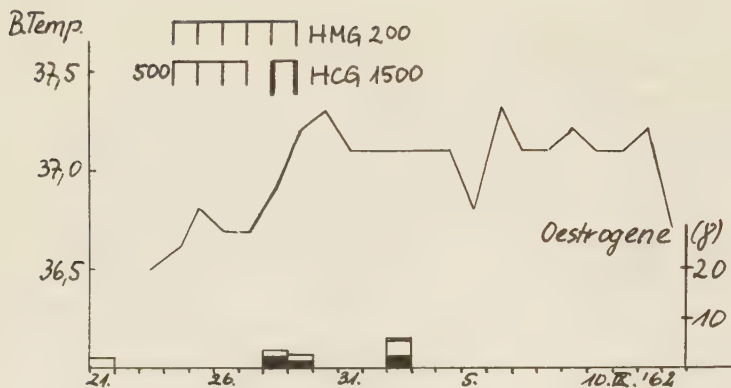


Abb. 4 M. E., 25 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer primären Amenorrhoe.

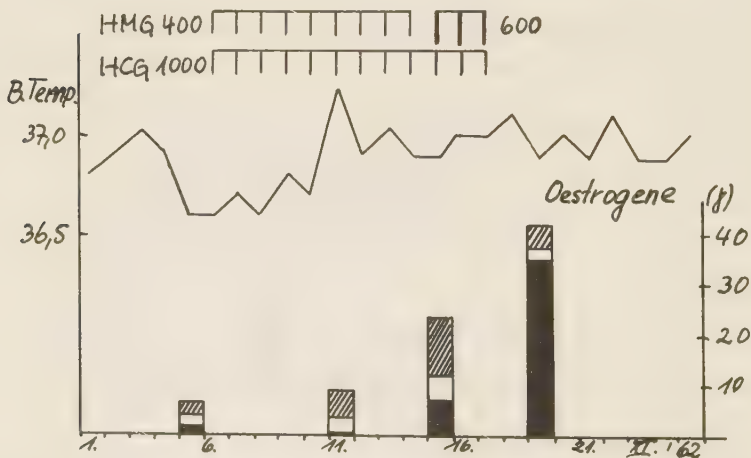


Abb. 5 M. E., 25 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung bei der gleichen Patientin unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG in höherer Dosierung.

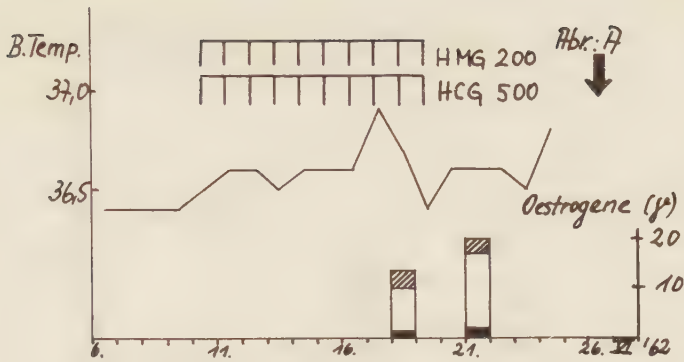


Abb. 6 S. L., 35 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer anovulatorischen Ovarialinsuffizienz mit Oligomenorrhoe.

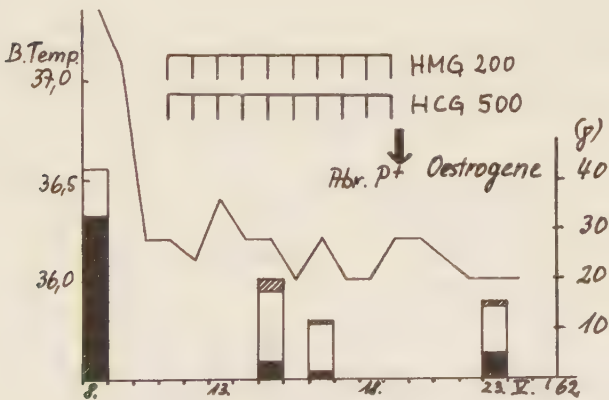


Abb. 7 F. A., 18 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer sekundären Amenorrhoe von 4 Jahren.

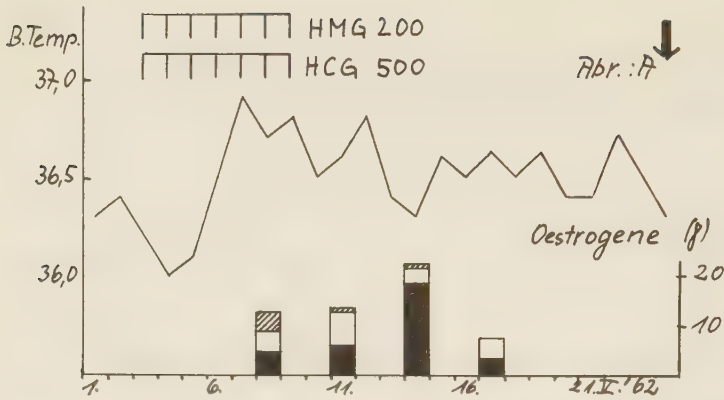


Abb. 8 G. U., 22 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer sekundären Amenorrhoe von 4 Jahren.

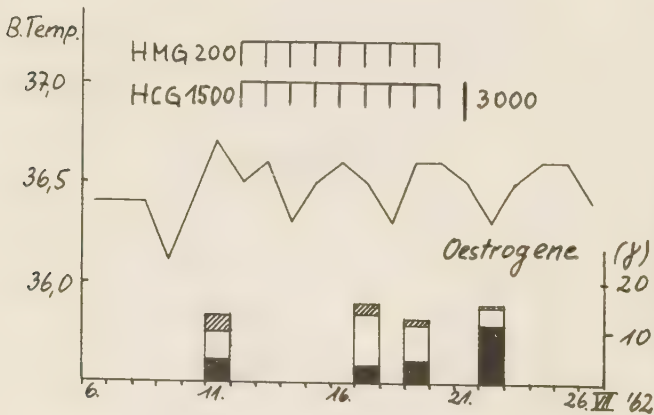


Abb. 9 G. U., 22 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung bei der gleichen Patientin unter höherer HCG-Dosierung.

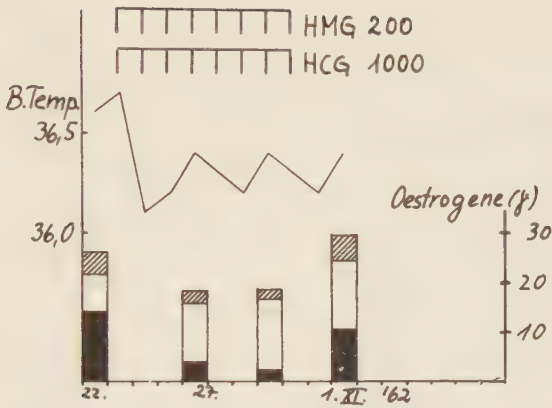


Abb. 10 H. M., 25 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einem Stein-Leventhalsyndrom mit Oligomenorrhoe.

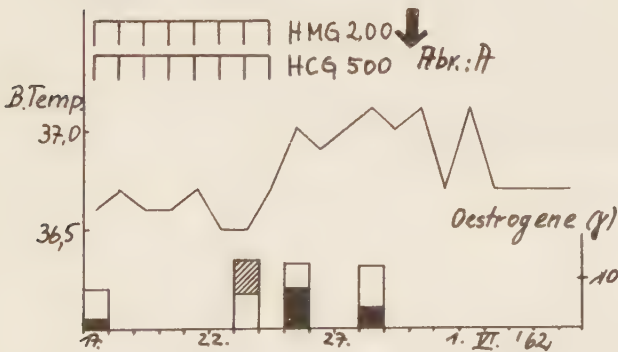


Abb. 11 K. H., 31 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer sekundären Amenorrhoe von 6 Jahren.

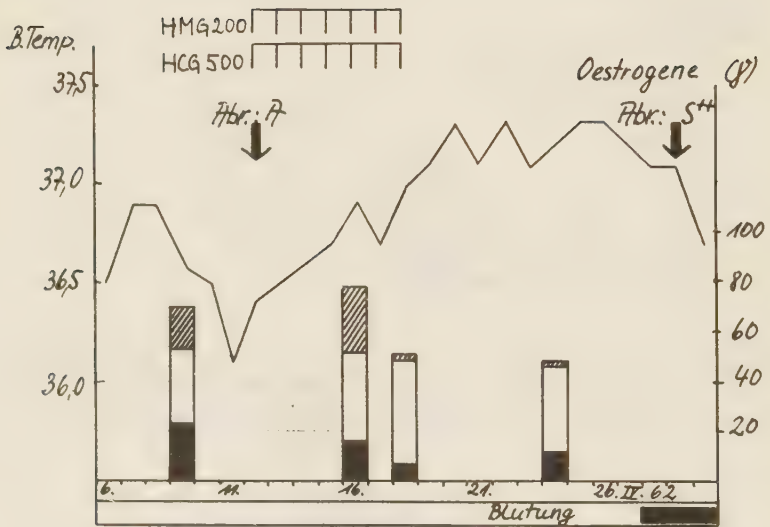


Abb. 12 D.M., 22 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer Oligorrhoe.

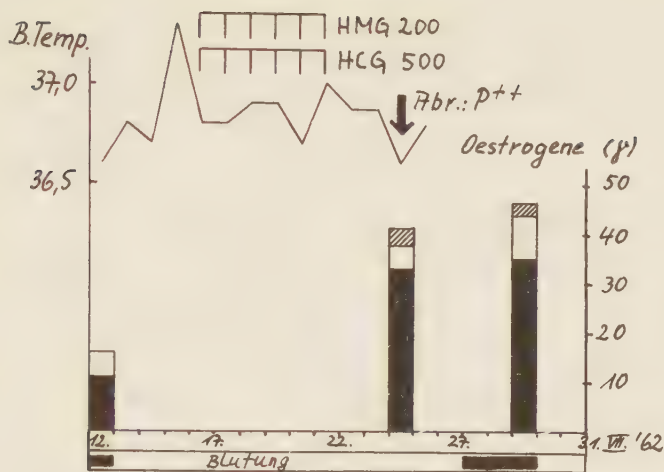


Abb. 13 O. A., 20 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer Oligomenorrhoe.

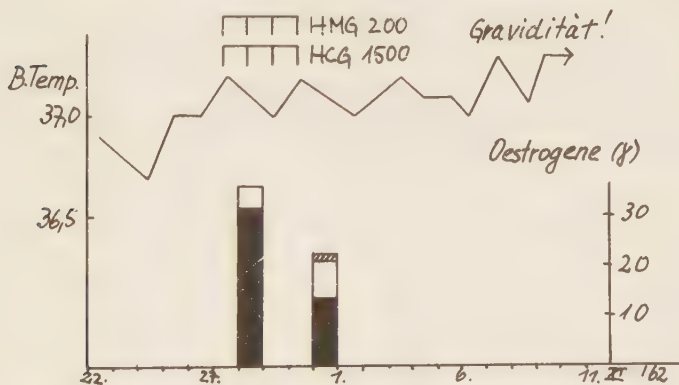


Abb. 14 O. A., 20 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung bei der gleichen Patientin am Anfang einer Gravidität.

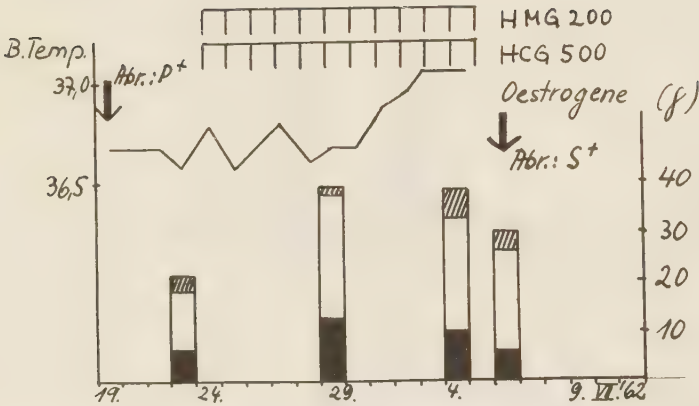


Abb. 15 J. A., 29 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer Oligomenorrhoe.

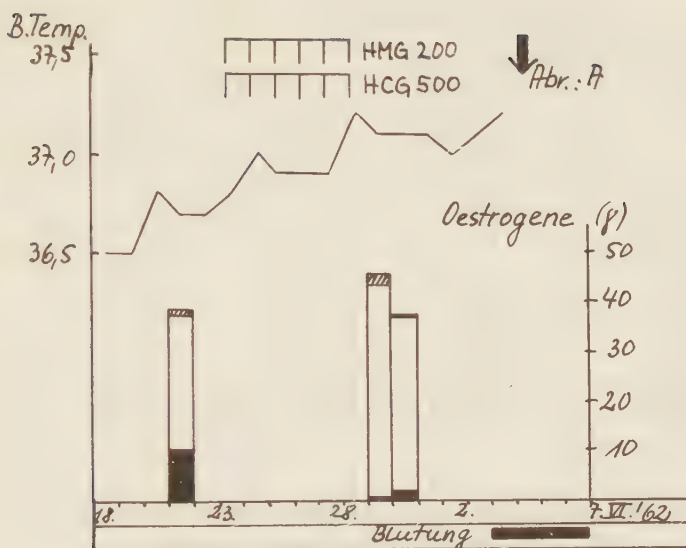


Abb. 16 M. H., 36 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer sekundären Amenorrhoe von 7 Jahren.

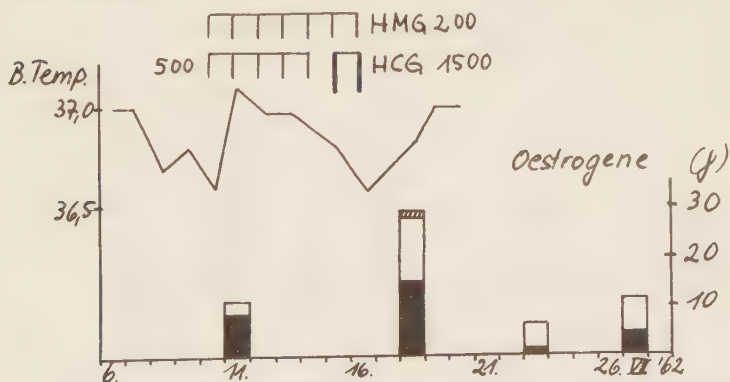


Abb. 17 M. H., 36 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei der gleichen Patientin mit höherer HCG-Dosierung.

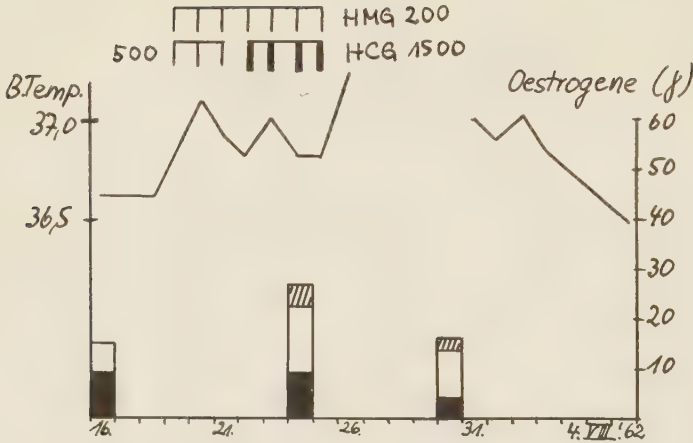


Abb. 18 H. A., 23 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer sekundären Amenorrhoe von 2 Jahren.

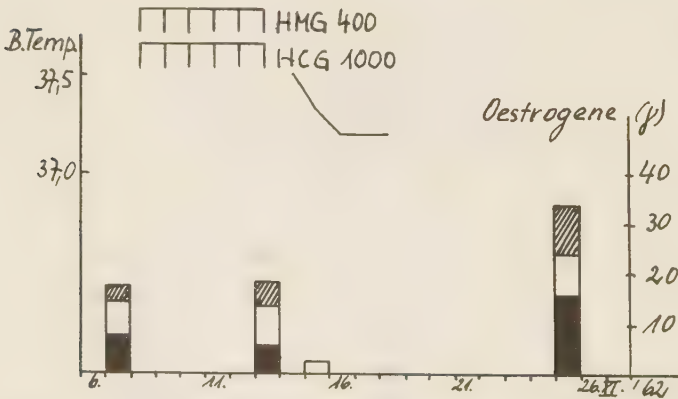


Abb. 19 H. A., 23 Jahre.

Oestrogenausscheidung bei der gleichen Patientin unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG mit höherer Dosierung.



Abb. 20 R.R., 28 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei einer sekundären Amenorrhoe von 3 Jahren.

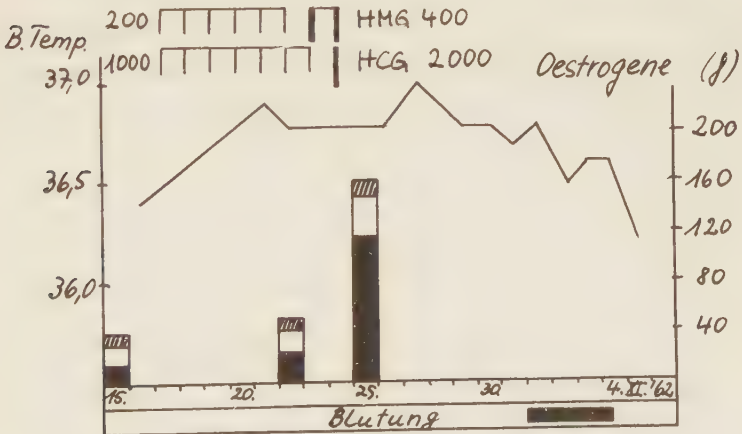


Abb. 21 R.R., 28 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung unter kombinierter Anwendung von HMG und HCG bei der gleichen Patientin mit höherer Einzeldosis.

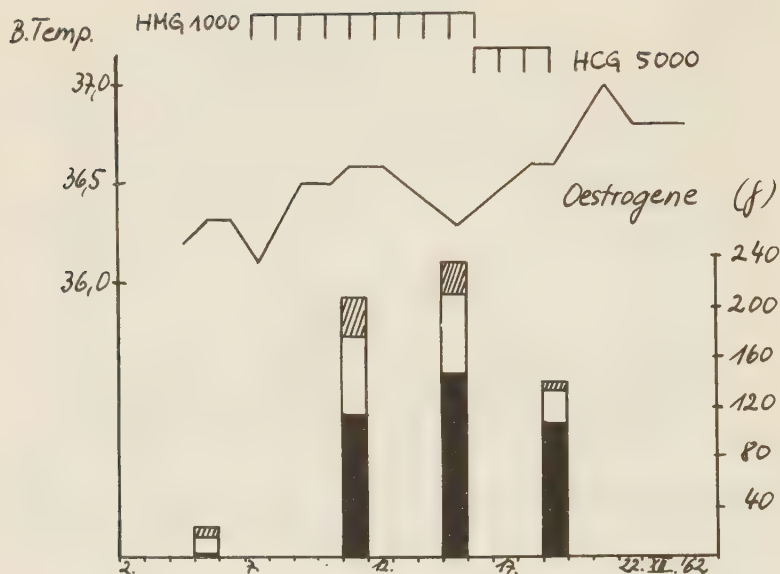


Abb. 22 R.R., 28 Jahre.

Basaltemperaturverlauf und Oestrogenausscheidung bei der gleichen Patientin unter kombinierter Anwendung von HMG und RCG mit nochmaliger Steigerung der Einzel- und der Gesamtdosis.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Bei den 15 Patientinnen wurden demnach insgesamt 22 kombinierte Kuren mit HCG und HMG durchgeführt. Die HMG-Dosis lag zwischen 1 000 und 2 800 E. mit Ausnahme von Fall IV₂ (5 400 E.) und Fall XV₃ (10 000 E.).

Bei 3 Patientinnen fanden sich vor Behandlungsbeginn Gesamtoestrogenwerte unter 10 μ /24^h (Fall III, IV und IX; Mittelwert: 5,2 μ) mit auch klinisch deutlichen Zeichen einer schweren Ovarialinsuffizienz, 2 von ihnen (Fall III und IV) waren hypergonadotrop. In einem dieser Fälle (IV₂) konnte ein Anstieg der Oestrogenausscheidung von 5,4 auf 41,9 μ beobachtet werden, obwohl gerade diese Patientin hypergonadotrop war.

Bei 6 Patientinnen (Fall I, II, VII, XI, XII und XIV) erreichte die Oestrogenausscheidung Ausgangswerte zwischen 10 und 25 μ /24^h (Mittelwert: 14,8 μ). Fall I und II waren hypergonadotrop und reagierten erwartungsgemäß nicht auf die Behandlung, ebenso Fall VII; Fall XII ließ eine mäßige und nur Fall XI und Fall XIV ließen eine gute Stimulierung der Oestrogenausscheidung erkennen.

6 weitere Patientinnen (Fall V, VI, VIII, X, XIII, XV) wiesen vor Beginn der Behandlung eine Oestrogenausscheidung auf, die im normalen Bereich liegt, im Mittel 36,3 μ /24^h. Bei Fall XIII wurde nur durch Erhöhung der HCG-Dosis von 2 500 auf 5 500 E. ein vorübergehendes Ansteigen der Oestrogenwerte beobachtet, bei Fall X kann man mit Sicherheit auf Grund des BT-Verlaufes, der Histologie, der spontanen Blutung und eines Ansteigens der Pregnanoliolausscheidung von 1,55 auf 7,61 mg/die einen biphasischen Zyklus mit Ovulation annehmen, doch geben die Werte der Oestrogenausscheidung keinen Anhalt für eine exogene Stimulierung des Ovariums durch die Hypophysenhormone. Fall XV ließ schon bei niedriger Dosierung von 2 000 E. HMG und 6 000 E. HCG eine gute Stimulierung der Ovarialfunktion erkennen. Diese Patientin erhielt aber auch eine Kur mit höherer Dosierung (MHG 10 000 E. und HCG 20 000 E.); dabei stieg die Oestrogenausscheidung auf 235,7 μ /die. Trotz der hohen Oestrogenwerte blieb die zu erwartende Reaktion des Endometriums aus, bei einer Strichabrasio fand sich eine mangelhafte sekretorische Umwandlung der Uterusschleimhaut. Wahrscheinlich handelt es sich hier um eine ungenügende Ansprechbarkeit

des Endometriums auf die gebildeten Oestrogene. Die übrigen Patientinnen dieser Gruppe zeigten keine ovarielle Reaktion.

Bei länger bestehender Amenorrhoe (über 2 Jahre) lagen die Werte der Oestrogenausscheidung niedriger als bei kürzerer Dauer der Erkrankung, wie aus Tabelle III ersichtlich ist; sie stimmen mit den von KEYL (35) bei Arbeiten im gleichen Labor gefundenen Werten überein.

Dauer der Amenorrhoe	Zahl der Fälle	Oestrogenausscheidung (μ)			Gesamt
		Oestron	Oestriol	Oestradiol	
bis 2 Jahre	6	12,7	11,1	6,2	30,0
über 2 Jahre	9	6,9	8,7	1,5	17,1

Tabelle III:

Durchschnittswerte der Oestrogenausscheidung in Abhängigkeit der Dauer der Amenorrhoe.

Die Oestrogenausscheidung der Patientinnen, die auf die Gonadotropintherapie reagierten, betrug vor Beginn der Behandlung im Mittel 27,8 μ (Fälle XI - XV), die der erfolglos behandelten Fälle (I - X) 23,4 μ . Dieser bei dem vorliegenden Material gefundene Unterschied von 4,4 μ genügt nicht, um den Behandlungserfolg mit dem Kontrollwert der unbehandelten Patientinnen in Zusammenhang zu bringen.

Das Verhältnis von Oestradiol:Oestron:Oestriol = 1:2,9:3,2 (Gesamtwert) entspricht den allgemein in der Literatur angegebenen Werten von 1:2:3 oder 1:3:3. Bei kürzerer Dauer der Amenorrhoe war das Verhältnis von Oestradiol:Oestron:Oestriol = 1:2:1,8, bei längerem Verlauf der Krankheit = 1:4,6:5,8; auffallend ist hierbei der relativ geringe Anteil von Oestradiol bei länger bestehender Amenorrhoe.

DISKUSSION

Wichtig für die erfolgreiche Behandlung der Amenorrhoe mit Gonadotropinen ist eine exakte Diagnose, wobei nach Ausschluß einer primär uterinen Amenorrhoe festgestellt werden muß, ob eine primär hypophysär-diencephale oder primär ovarielle Insuffizienz vorliegt. Im letzteren Falle einer primär ovariellen Störung, die häufig mit einer Hypoplasie des inneren Genitale einhergeht, ist auf Grund der Regulationsmechanismen eine erhöhte endogene Gonadotropinausscheidung vorhanden. Es ist verständlich, daß bei diesen primär ovariellen und dabei hypergonadotropen Amenorrhoeen die Zufuhr von exogenen Gonadotropinen wenig Aussicht auf Erfolg bietet. Dies zeigen in der vorliegenden Arbeit die Fälle I bis IV (57). Die Differentialdiagnose kann am besten erfolgen durch Bestimmung der endogenen Gonadotropine auf biologischem oder immunologischem Wege. Testobjekte einer Stimulierung der Ovarien durch Gonadotropine sind: Basaltemperatur, Vaginalepithel, Cervixfaktoren (Menge, Spinnbarkeit, Farnkrautphänomen des Cervixschleims) sowie die Bestimmung der Ausscheidung der klassischen Oestrogene und von Pregnandiol als Abbauprodukt des Gelbkörperhormons Progesteron im Harn. Dabei gibt die Höhe der Oestrogenausscheidung am besten über die augenblickliche Aktivität des Ovariums Auskunft.

Für die gesunde geschlechtsreife Frau wurde nach der Methode von BROWN in einem normalen Zyklus ein durchschnittlicher Wert von $31 \mu / 24^h$ -Urin bei Berücksichtigung von 17 Zyklen ermittelt (34, 35); er stimmt weitgehend mit den BROWN'schen Ergebnissen von $32 \mu / 24^h$ -Urin zusammen. Im vorliegenden Material lag der Durchschnittswert mit $15,5 \mu / 24^h$ deutlich tiefer.

Bei der Beurteilung des Behandlungserfolges in Abhängigkeit von der Oestrogenausscheidung müssen spontane Schwankungen und die Fehlergrenze der Bestimmungsmethode in Rechnung gestellt werden. Deshalb wurde erst ein Anstieg der Hormonausscheidung um mindestens 10μ als Ovarstimulierung gewertet.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Gonadotropintherapie kann eine hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz nicht herangezogen werden, da diese Fälle (I - IV) (57) im allgemeinen nicht auf die Behandlung mit Hypophysenhormonen reagieren. In einem dieser Fälle (IV₂) konnte trotzdem ein Anstieg der Oestrogenausscheidung

von 5,4 auf 41,9 μ erreicht werden, wobei die HMG-Dosis von 5 400 E. mit Einzeldosen von 400 und 600 E. mehr als das Doppelte der sonst angewandten Gonadotropinmenge (1 200 - 2 800 E.) betrug. Mit höherer Dosierung ist also auch bei einer hypergonadotropen Amenorrhoe ein Behandlungseffekt möglich.

Bei den Fällen V - X konnte aufgrund der Oestrogenausscheidung eine Steigerung der Ovarialfunktion nicht nachgewiesen werden, da bei keiner dieser Patientinnen die geforderte Erhöhung der Oestrogenausscheidung um 10 μ beobachtet wurde.

Eine geringe Stimulierung der Ovarien gelang bei Fall XI - XIV. Bei diesen Patientinnen wurde während oder nach der Behandlung eine Erhöhung der Harnöstrogene von 10 bis 30 μ nachgewiesen.

Eine gute Stimulierung konnte nur bei Fall XV in der zweiten und dritten Kur nachgewiesen werden. Hierbei gelang eine Steigerung der ovariellen Oestrogenproduktion von 33,1 auf 161,3 μ beziehungsweise von 22,8 auf 235,7 μ .

Bei den 6 Patientinnen, die nicht auf die Behandlung reagierten, das sind in der vorliegenden Arbeit nach Ausklammerung der hypergonadotropen Patientinnen die Fälle V - X, betrug die Dosierung für HMG 800 - 2 400 E., für HCG 3 000 - 13 500 E. Als Tageseinzeldosis wurden dabei für HMG 200, für HCG 500 - 3 000 E. gegeben.

4 Patientinnen (Fall XI - XIV) reagierten auf die Behandlung mit einem Ansteigen der Harnöstrogene um mehr als 10 μ , maximal von 15,8 auf 46,2 μ ; bei einer dieser Patientinnen (XII) wurde auch ein entsprechendes Ansteigen der Pregnanoliol-ausscheidung von 2,08 auf 5,1 mg beobachtet, so daß eine Ovulation angenommen werden kann. Bei diesen Fällen betrug die Dosierung für HMG 1 200 - 2 400 E. (Tageseinzeldosis 200 und 400), für HCG 3 000 - 7 500 E. (Tageseinzeldosis 500 bis 1 500 E.).

Diese insgesamt 10 Patientinnen erhielten also Gonadotropine in annähernd gleicher Dosierung. Die Behandlungserfolge bei Fall XI - XIV gegenüber den Fällen V - X können also nur durch eine bessere Reaktionsbereitschaft dieser Patientinnen auf die zugeführten Gonadotropine erklärt werden. Eine Gesamt-HMG-Dosis bis zu 2 800 E. bei Einzelgaben von 200 E. genügt demnach nicht, um zu einem Behand-

lungserfolg zu kommen.

Für eine Abhängigkeit von der Dosierung spricht auch der Therapieerfolg bei Fall XV; bei der bisher üblichen Dosierung (1. Kur: 800 E. HMG, 6 000 E. HCG) konnte nur eine mäßige Steigerung der Harnoestrogene von 14,5 auf 39,0 μ beobachtet werden. Bei den zwei folgenden Kuren wurde dann die Dosis für HMG auf 2 000 und 10 000 E., für HCG auf 10 000 und 20 000 E. erhöht und damit eine Steigerung der Oestrogenausscheidung auf maximal 161,3 bzw. 235,7 μ erreicht. Dieser Erfolg ist vor allem der Erhöhung der HMG-Dosis (Einzeldosis 1 000 E.) zuzuschreiben, da HCG (Einzeldosis 5 000 E.) erst nach dem Oestrogenmaximum verabreicht wurde.

Es hat sich damit also herausgestellt, daß die anfänglich injizierten HMG-Mengen (bis 2 800 E.) für eine erfolgreiche Behandlung nicht ausreichen. Fall XV, bei dem die HMG-Dosis von 2 000 E. (Einzeldosis 200 E.) auf 10 000 E. (Einzeldosis 1 000 E.), also auf das 5-fache erhöht wurde, gibt einen Hinweis dafür, mit welcher Dosierung sich der gewünschte Behandlungserfolg, eine Steigerung der Ovarialfunktion ohne Überstimulierung, erzielen läßt.

F. ZUSAMMENFASSUNG

15 amenorrhöischen Frauen wurde in insgesamt 22 Kuren ein HMG-Präparat der Firma ORGANON (Org 3434) zusammen mit HCG (Predalon) zur Stimulierung der Ovarien intragluteal injiziert. Die Kontrolle der Therapie erfolgt durch Bestimmung der Pregnandiolausscheidung und der Oestrogenausscheidung im Urin nach BROWN sowie durch klinische Zeichen wie Cervixfaktor, Basaltemperaturmessung und Histologie.

4 Frauen mit hypergonadotroper Ovarialinsuffizienz (Fall I - IV) konnten nicht zur Beurteilung der Wirksamkeit der Gonadotropintherapie herangezogen werden. Trotzdem scheint auch in diesen Fällen bei höherer Dosierung (5 400 E. HMG mit Einzeldosen von 400 und 600 E.) ein Behandlungserfolg möglich (Fall IV₂). Bei annähernd gleicher Dosierung (HMG bis 2 400 E. mit Einzeldosen von 200 E.) wurde bei den verbleibenden 11 Patientinnen in 5 Fällen (XI - XV) eine leichte bis mäßige Ovarstimulierung beobachtet, während bei den übrigen (Fall V - X) kein Behandlungserfolg zu erzielen war. Bei der letzten Patientin wurden anschließend höhere Hormondosen gegeben (HMG 10 000 E. mit Einzeldosen von 1 000 E.); damit konnte eine zufriedenstellende Ovarstimulierung erreicht werden.

Damit erwiesen sich die Behandlungserfolge mit den zuerst angewandten HMG-Dosen bis 2 800 E. im Vergleich zu den von anderen Autoren mitgeteilten Ergebnissen (Tabelle I) als unbefriedigend. Die FSH-Aktivität dieses HMG-Präparates war in der ursprünglichen Dosierung zu niedrig angesetzt. Fall XV zeigt jedoch, daß eine Steigerung der Gesamtdosis auf 10 000 E. HMG mit einer Tagesdosis von 1 000 E. zum gewünschten Behandlungserfolg führen kann.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Ammon, R. und Dirscherl, W. :
Fermente, Hormone, Vitamine, Band II: Vitamine
Thieme Verlag 1960.
- 2) Bauld, W.S. :
A method for the determination of oestriol, oestron, and oestradiol-
17 β in human urin by partion chromatography and cholorimetric esti-
mation.
Biochem. J. 63, 488. (1956)
- 3) B  cl  re, C. :
Diagnostic hormonal et traitements hormonaux en gynecologie.
Paris, Masson 1949.
- 4) Bettendorf, G. :
Beeinflussung der hypogonadotropen Ovarialinsuffizienz durch hypo-
phys  res Humangonadotropin.
Geburtsh. und Frauenheilk. 22, 928 (1962).
- 5) Bettendorf, G., Apostolaiks, M. und Voigt, K.D. :
Klinisch experimentelle Studien mit menschlichem hypophysären Go-
nadotropin.
Acta endocr. 41, 14 (1962)
- 6) Bettendorf, G., Breckwolt, M. :
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit hypophysärem Human-
Gonadotropin
Arch. Gynäkologie 199, 423 (1964)
- 7) Borglin, N.E. :
Effect of oestriol on the female genitaltract.
Acta obstet. gynec. scand. 38, 157 (1959)
- 8) Breitner, J. :
Quantitativ chemische Untersuchungen über die Oestrogenausschei-
dung bei der Frau und ihre Bedeutung für die Physiologie und Patho-
logie der Schwangerschaft und des Zyklus.
Arch. Gynäk. 185, 258 (1954)

- 9) Brown, J. B. :
Chemical method for determination of oestriol, oestron and oestra-
diol in human urine.
Biochem. J. 60, 185 (1955)
- 10) Brown, J. B. :
The relationship between urinary oestrogens and oestrogens pro-
duced in the body.
J. Endocrin. 16, 202 (1957)
- 11) Brown, J. B. :
Urinary excretion of oestrogens during the menstrual cycle.
Lancet 1955 I, 320.
- 12) Brown, J. B., Kellar, R. and Metthew, G. D. :
Preliminary observations on urinary oestrogen excretion in certain
gynecological disorders.
Gynec. Brit. Emp. 66, 177 (1959)
- 13) Buxton, C. L., Kase, N. and Orden, D. v. :
The effect of human FSH and HCG on the anovulatory ovary.
Am. J. Obstetr. Gynec., 87, 723 (1963)
- 14) Buxton, C. L. and Herrmann, W. :
Induction of ovulation in the human with human gonadotropins.
Amer. J. Obstetr. Gynec., 81, 3:584 (1961)
- 15) Daume, E. :
Tagungsbericht der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in
Berlin (Juni 1961), Diskussionsbeitrag.
Geburtsh. und Frauenheilk., 22, 384 (1962)
- 16) Daume, E. und Dörner, G. :
Klinische Resultate der Amenorrhoebehandlung mit der Kombina-
tion Choriongonadotropin und hypophysäres FSH.
3. Weltkongreß für Geburtshilfe und Gynäkologie,
Wien 1961, II, 290.
- 17) Diczfalusy, E. :
Chorionic gonadotropin and oestrogens in the human placenta.
Acta endocr. (Kbh.), Suppl. XII, 175 (1953)

- 18) Diczfalusy, E. und Laurizen, Ch. :
Oestrogene beim Menschen, Springer, Berlin (1961)
- 19) Diczfalusy, E., Johannisson, E., Tillinger, K.G. und Bettendorf, G. :
Comparison of the clinical and steroid metabolic effect of human
pituitary and urinary gonadotrophins in ammenorrhoeic women.
Acta Endocr., Suppl. 90, 35 (1964)
- 20) Diczfalusy, E. und Lindkvist, P. :
Isolation and estimation of "free" oestrogene in human placenta.
Acta Endocr. 22, 203 (1956)
- 21) Dörner, G. und Daume, E. :
Über die Wirkung der Hormonkombination follikelstimulierendes
Hormon und Choriongonadotropin auf die Ovarien amenorrhoeischer
Frauen.
Klin. Wschr. 39, 1260 (1961)
- 22) Evans, H.M. and Simpson, M.E. :
Antagonism of growth and sex hormones of the anterior hypophysis.
J. amer. med. Assoc. 91, 1337 (1928)
- 23) Goldzieher, J.W. and Roberts, J.S. :
Indetification of estrogen in the human testis.
J. clin. Endocrin. 12, 143 (1952)
- 24) Gemzell, C.A., Diczfalusy, E., and Tillinger K.G. :
Clinical effect of human pituitary folliclestimulating hormon (FSH).
J. clin. Endocrin. 18, 1333 (1958)
- 25) Hammerstein, J. :
Hormonalytische Untersuchungen zur Frage der endokrinen Korrela-
tionen im biphasischen Menstruationszyklus der Frau.
Arch. Gynäk. 196, 504 (1962)
- 26) Harlow, P.M., Sandtford, M. and Wood, M.E. :
The biological essay of oestron oestradiol in urine.
In Mem. Soc. Endocr. 3, 73 (1955)
- 27) Heugshem, C. et Verly, W. :
Utilisation de la méthode isotopique dans l'étude du métabolisme des
androgènes et des oestrogènes.
Rapports 3. Réun. Endocrinol. Langue franc. 139 (1962)

- 28) Hohlweg, W. und Junkmann, K. :
Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens.
Klin. Wschr. 321 (1932)
- 29) Igarashi, M. and Matsumoto, S. :
Induction of human ovulation by individualized gonadotrophin therapy in two phases.
Amer. J. Obstetr. 73, 1294 (1957)
- 30) Ittrich, G. :
Beitrag zur Follikelhormonbestimmung.
Dtsch. Gesundheitswesen 5, 159 (1958)
- 31) Jale, M. F. et Crépy, O. :
Evaluation et intérêt clinique des phénolstéroïdes.
Presse médicale, Paris, 60, 659 (1952)
- 32) Johannisson, E., Gemzell, C. A. and Diczfalusy, E. :
Effect of a single injection of human pituitary follicle stimulating hormone on urinary estrogens and the vaginal smear in amenorrhoeic women.
J. clin. Endocr. 21, 1068 (1961)
- 33) Käser, O. :
Hormonbestimmungen bei Amenorrhoeen.
Gynaecologia (Basel) 128, 2 (1949)
- 34) Kaiser, R., Mackert, B. und Keyl, W. :
Die zeitliche Korrelation zwischen den Gonadotropin- und Oestrogenmaxima und dem Basaltemperaturanstieg im Zyklus.
Arch. Gynäk. 199, 414 (1964)
- 35) Keyl, W. :
Oestrogenausscheidung im Harn bei normaler und pathologischer Ovarialfunktion.
Med. Diss. München (1963)
- 36) Kober, S. :
Eine colorimetrische Bestimmung des Brunsthormons.
Biochem. Z. 239, 209 (1931)

- 37) Lunenfeld, B. :
The responsiveness of the human ovary to gonadotrophin.
3. Weltkongreß für Geburtshilfe und Gynäkologie,
Wien 1961, I, 220
- 38) Lunenfeld, B. :
Treatment of anovulation by human gonadotrophins.
J. int. Fed. Gynaec. Obstetr. 1, 153 (1963)
- 39) Maddock, W.O., Leach, B., Tokuyama, C., Paulsen, C.A. and Roy, B. :
Effects of hog pituitary folliclestimulating hormon in women: anti-hormone formation and inhibition of ovarian function.
J. clin. Endocrin. and Metabolism 16, 433 (1956)
- 40) Mayer, C. :
Le dosage de oestrone urinaire par voie colorimétrique.
R.C. Soc. Biol. (Paris) 140, 673 (1946)
- 41) Payne, S. and Karow, W.G. :
The use of Clomiphene in the treatment of infertility due to ovarian dysfunction.
West. J. Surg. 71, 262 (1963)
- 42) Pedersen-Bjergaard, K. and Tønnesen, M. :
The excretion of sexual hormones by normal males, impotent males, polyarthritics and prostatics.
Acta med scand. 131, Suppl. 213, 284 (1948)
- 43) Plotz, J. :
Endokrinologische Untersuchungen beim Menschen mit radioaktiven Isotopen.
Geburtsh. und Frauenheilk. 17, 595 (1957)
- 44) Rosenberg, E., Coleman, J., Demany, M. and Garcia, C.R. :
Clinical effect of human urinary postmenopausal gonadotropin.
J. clin. Endocr. 23, 181 (1963)
- 45) Iydeberg, E. :
Über die Behandlung der Amenorrhoea primaria.
Ugeskr. Laeg. 1648 (1954)

- 46) Siebke, H. :
Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons.
Zbl. Gynäk. 53, 2450 (1929)
- 47) Shearman, R. P. :
Diagnostic ovarian stimulation with heterologous gonadotrophin.
Brit. med. J. 2, 1115 (1964)
- 48) Staemmler, H. J. :
Die Anwendung von Gonadotropinen zur Regulation des Ovarialendokrini-
ums.
3. Weltkongreß für Geburtshilfe und Gynäkologie,
Wien 1961, Band I, 122.
- 49) Staemmler, H. J. :
Sekundäre Amenorrhoe.
Dtsch. med. Wschr. 85, 2062 (1960)
- 50) Staemmler, H. J. und Staemmler H. :
Über die synergistische Funktion des Zwischenhirn-Hypophysensy-
stems bei Verabfolgung von Gonadotropinen (PMS und HCG).
Arch. Gynäk. 194, 183 (1960)
- 51) Steinhoff, R. und Dässler, C. G. :
Untersuchungen zur Stimulierung der Ovarien durch gonadotrope
Hormone.
Zbl. Gynäk. 86, 47 (1964)
- 52) Westmann, A. :
Die gonadotropen Hormone und ihre therapeutische Anwendung.
Geburtsh. und Frauenheilk. 2, 595 (1940)
- 53) Westmann, A. und Jakobson, D. :
Endokrinologische Untersuchungen an Ratten mit durchtrenntem Hy-
pophysenstiel (Mittlere Produktion und Abgabe der gonadotropen Hor-
mone).
Acta path. Scand. 15, 445 (1938)
- 54) Zander, J., Brendle, E., v. Munstermann, A. M., Diczfalusy, E., Mar-
tinsen, B. and Tillinger, K. G. :
Identification and estimation of oestradiol-17 β and oestron in human
ovaries.

Acta obstet. gynec. Scand. 38, 724 (1959)

55) Zander, J. und Buntree, G.:

Stimulierung der Ovarialfunktion durch Clomiphen (MRL-41) bei
Frauen ohne natürliche Ovulation.

Geburtsh. und Frauenheilk. 28, 871 (1963)

56) Zondek, B.:

Polyhormonale Krankheitsbilder.

Zbl. Gynäk. 54, 1 (1930)

57) Wenz, G.:

Mündliche Mitteilung (med. Diss. München 1965)

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. R. Kaiser für die Überlassung des Themas und die stets freundliche und hilfsbereite Beratung, die ich von seiner Seite erfahren habe. Herrn Prof. Dr. W. Bickenbach danke ich für die Übernahme des Coreferates und für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Auch Fräulein U. Rogowski, die mir bei allen Laborarbeiten immer mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand, gilt hier meine dankbare Anerkennung.

LEBENS LAUF

Am 16. 5. 1938 wurde ich, Karl-Hans Wenig, als Sohn des Dermatologen Dr. med. Erich Wenig und seiner Ehefrau Gabriele, geb. Seyboth, in Regensburg geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Fischhausen-Neuhaus von 1945 an trat ich 1949 in das Gymnasium des Klosters Metten ein. Im Herbst 1950 wechselte ich an das Neue Gymnasium in Regensburg über, wo ich 1958 nach dem Lehrplan des humanistischen Zweiges die Reifeprüfung ablegte. Die vorklinischen und die klinischen Semester des Medizinstudiums absolvierte ich in München und beendete das Studium nach Ablegen der naturwissenschaftlichen und ärztlichen Vorprüfung in den Jahren 1959 und 1961 mit dem medizinischen Staatsexamen am 22. 12. 1964. Ab 1. 2. 1965 arbeitete ich als Medizinalassistent am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Regensburg auf chirurgischen und internen Stationen und bin jetzt seit dem 1. 6. 1966 auf der gynäkologischen Abteilung der St. Hedwigs-Klinik in Regensburg beschäftigt.

